

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Vancomycin 500 mg, прашок за раствор за инфузија.

Vancomycin 1000 mg, прашок за раствор за инфузија.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Ванкомицин 500 mg: една вијала содржи 500 mg ванкомицин (525,000 IU) во форма на ванкомицин хидрохлорид

Ванкомицин 1000 mg: една вијала содржи 1000 mg ванкомицин (1,050,000 IU) во форма на ванкомицин хидрохлорид

За целата листа на помошни супстанции, види во дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за раствор за инфузија.

Бел до светло кафеав прашок. По реконституција со вода за инјекции се добива бистар раствор.

4. КЛИНИЧКИ СВОЈСТВА

4.1 Терапевтски индикации

Ванкомицин е индициран кај сите возрасни групи за третман на следните инфекции (видете дел 4.2, 4.4 и 5.1):

- комплицирани инфекции на кожата и меките ткива;
- инфекции на коските и зглобовите;
- вонболнички стекната пневмонија;
- болнички стекната пневмонија, вклучително и пневмонија асоцирана со респиратор;
- инфективен ендокардитис.

Ванкомицин е, исто така, индициран кај сите возрасни групи за периперативна антибактериска профилакса кај пациенти кај кои постои висок ризик за развој на бактериски ендокардитис при големи хируршки зафати.

Треба да се земат во предвид официјалните препораки за рационална употреба на антибиотици.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Секогаш кога тоа е соодветно, ванкомицин треба да се администрира во комбинација со други антибактериски лекови.



Интравенска примена

Почетната доза треба да биде одредена врз основа на телесната тежина. Понатамошното прилагодување на дозата треба да се направи според серумските концентрации, за да се постигнат целните терапевтски концентрации. За одредување на последователните дози и интервалот на дозирање, предвид треба да се земе реналната функција на пациентот.

Пациенти на возраст од 12 години и постари

Препорачаната доза е 15 до 20 mg/kg телесна тежина на секои 8 до 12 часа (но не повеќе од 2 g како поединечна доза).

Кај сериозно болни пациенти, може да се примени ударна доза од 25-30 mg/kg телесна тежина за да се овозможи побрзо постигнување на целната серумска најниска концентрација на ванкомицин.

Доенчиња и деца на возраст од 1 месец до 12 години

Препорачаната доза е 10 до 15 mg/kg телесна тежина на секои 6 часа (видете дел 4.4).

Новороденчиња (од раѓање до 27 дена по раѓање) и предвремено родени новороденчиња (од раѓање до очекуваниот датум на раѓање плус 27 дена)

За воспоставување на режимот на дозирање за новороденчиња, потребно е да се побара совет од лекар со искуство за лекување на новороденчиња. Во долунаведената табела е даден еден можен начин на дозирање на ванкомицин (видете дел 4.4):

РМА (недели)	Доза (mg/kg)	Интервал на администрација (h)
<29	15	24
29-35	15	12
>35	15	8

РМА: постменструална возраст [времето поминато помеѓу првиот ден од последниот менструален циклус и раѓањето (гестациска возраст) плус времето поминато после раѓањето (постнатална возраст)].

Периоперативна профилакса на бактериски ендокардитис кај сите возрасни групи

Препорачана доза е почетна доза од 15 mg/kg, пред индукција на анестезија. Во зависност од времетраењето на операцијата, може да биде потребна втора доза на ванкомицин.

Времетраење на терапијата



Препорачаното времетраење на терапијата е прикажано во долунаведената табела. Во секој случај, времетраењето на терапијата треба да биде прилагодено според типот и сериозноста на инфекцијата и индивидуалниот клинички одговор.

Индикација	Времетраење на терапијата
Комплицирани инфекции на кожата и меките ткива -не-некротизирачки -некротизирачки	7 до 14 дена 4 до 6 недели *
Инфекции на коските и зглобовите	4 до 6 недели **
Вонболнички стекната пневмонија	7 до 14 дена
Болнички стекната пневмонија, вклучително и пневмонија асоцирана со респиратор	7 до 14 дена
Инфективен ендокардитис	4 до 6 недели ***

*Продолжете сè додека не е потребно дополнително отстранување на некротизирано ткиво, пациентот има клиничко подобрување и е афебрилен 48 до 72 часа.

**За протетични инфекции на зглобовите, предвид треба да се земе подолготрајна перорална супресивна терапија со соодветни антибиотици.

***Времетраењето и потребата за комбинирана терапија зависат од валвуларниот тип и организмот.

Посебни популации

Постари пациенти:

Може да бидат потребни помали дози на одржување, поради намалена ренална функција поврзана со возраста.

Пациенти со нарушена ренална функција

Кај возрасните и педијатриските пациенти со нарушена ренална функција, препорачливо е мерење на серумските најниски концентрации на ванкомицин по примена на почетната доза, отколку следење на предвидениот режим на дозирање, особено кај пациенти со тешко ренално оштетување или кај пациенти кои се на ренална заменска терапија (RRT), поради бројните варијабилни фактори кои можат да влијаат врз нивоата на ванкомицин.

Кај пациентите со слабо или умерено ренално нарушување, почетната доза не треба да се намалува. Кај пациентите со тешко ренално нарушување, се препорачува продолжување на интервалот на дозирање, наместо примена на пониски дневни дози.



Посебно внимание треба да се обрне при истовремена администрација на лекови кои можат да го намалат клиренсот на ванкомицин и/или да ги потенцираат неговите несакани дејства (видете дел 4.4).

Ванкомицин е слабо дијализибилен со интермитентна хемодијализа. Меѓутоа, употребата на мембрани со висок проток и континуираната ренална заменска терапија (CRRT) го зголемуваат клиренсот на ванкомицин и генерално наложуваат повторно дозирање (вообичаено по дијализата, во случај на интермитентна хемодијализа).

Возрасни пациенти

Прилагодувањето на дозата кај возрасни пациенти се одредува врз основа на степенот на гломеруларна филтрација (eGFR), преку следната формула:

Мажи: [Телесна тежина (kg) x 140 – возраст (години)] / 72 x серумски креатинин (mg/dL)

Жени: 0,85 x вредноста пресметана според горенаведената формула

Вообичаената почетна доза за возрасни пациенти е 15 до 20 mg/kg која треба да биде администрирана на секои 24 часа кај пациенти со креатинин клиренс помеѓу 20 и 49 mL/min. Кај пациенти со тешко ренално нарушување (креатинин клиренс под 20 mL/min) или пациенти на ренална заменска терапија, соодветниот интервал на дозирање и бројот на последователни дози во голема мера зависи од модалитетот на RRT и треба да се одреди врз основа на најниските серумските концентрации на ванкомицин и на резидуалната ренална функција (видете дел 4.4). Во зависност од клиничната ситуација, предвид треба да се земе одложување на следната доза сè додека се чекаат резултатите од мерењето на концентрацијата на ванкомицин.

Кај критично болните пациенти, почетната ударна доза (25 до 30 mg/kg) не треба да биде намалена.

Педијатриска популација

Прилагодувањето на дозата кај педијатриски пациенти на возраст од 1 година и постари треба да биде врз основа на степенот на гломеруларна филтрација (eGFR) одреден преку ревидираната Schwartz-ова формула:

$$eGFR (mL/min/1,73 m^2) = (\text{висина во cm} \times 0,413) / \text{серумски креатинин (mg/dL)}$$

$$eGFR (mL/min/1,73 m^2) = (\text{висина во cm} \times 36,2) / \text{серумски креатинин } (\mu\text{mol/L})$$

За новороденчиња и доенчиња помали од 1 година, потребно е да се побара совет од експерт поради тоа што Schwartz-овата формула не е применлива за нив.



Ориентационите препораки за дозирање на педијатриската популација се прикажани во долунаведената табела и ги следат истите принципи како и за возрасните пациенти.

GFR (mL/min/1,73 m ²)	IV доза	Фреквенција
50-30	15 mg/kg	На 12 часа
29-10	15 mg/kg	На 24 часа
<10	10-15 mg/kg	Прилагодено дозирање во зависност од концентрациите*
Интермитентна хемодијализа		
Перитонеална дијализа		
Континуирана ренална заменска терапија	15 mg/kg	Прилагодено дозирање во зависност од концентрациите*

*Соодветниот интервал на дозирање и бројот на последователни дози во голема мера зависи од модалитетот на RRT и треба да биде одреден врз основа на серумските концентрации на ванкомицин измерени пред дозирањето и на резидуалната ренална функција. Во зависност од клиничката ситуација, предвид треба да се земе одложување на следната доза сè додека се чекаат резултатите од мерењето на концентрацијата на ванкомицин.

Пациенти со нарушена хепатална функција

Кај пациентите со нарушена хепатална функција не е потребно прилагодување на дозата.

Бременост

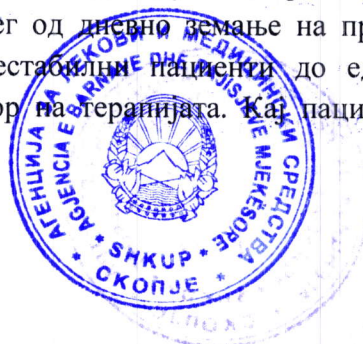
За постигнување на терапевтски серумски концентрации кај бремени жени може да бидат потребни значително повисоки дози (видете дел 4.6).

Пациенти со зголемена телесна тежина

Кај пациентите со зголемена телесна тежина, почетната доза треба да биде индивидуално одредена врз основа на телесната тежина, како и кај пациентите без зголемена телесна тежина.

Мерење на серумските концентрации на ванкомицин

Фреквенцијата на терапевтскиот мониторинг на лекот (eng.TDM – therapeutic drug monitoring) треба да биде одредена индивидуално, врз основа на клиничката слика и одговорот на терапијата, во опсег од дневно земање на примероци што може да биде потребно кај хемодинамски нестабилни пациенти до еднаш неделно кај стабилни пациенти кои покажуваат одговор на терапијата. Кај пациентите со нормална ренална



функција, серумските концентрации на ванкомицин треба да се следат на вториот ден од третманот непосредно пред следната доза.

Кај пациенти на интермитентна хемодијализа, серумските концентрации на ванкомицин треба да се одредат пред почетокот на дијализата.

Терапевтските најниски (минимални) нивоа на ванкомицин во крвта, нормално треба да бидат 10-20 mg/L, во зависност од местото на инфекцијата и осетливоста на патогенот. Најниски вредности од 15-20 mg/L се вообичаено препорачани од клиничките лаборатории за подобро опфаќање на осетливите патогени со MIC \geq 1 mg/L (видете дел 4.4 и 5.1).

Модел-базираните методи можат да бидат корисни за предвидување на индивидуалните дози потребни за постигнување на соодветен AUC. Модел-базираниот пристап може да се користи за пресметување на индивидуална почетна доза и прилагодување на дозите врз основа на резултатите од TDM (видете дел 5.1).

Начин на администрација

Интравенска администрација

Интравенскиот ванкомицин обично се администрира како интермитентна инфузија и препораките за дозирање дадени во овој дел соодветствуваат на овој тип на администрација.

Ванкомицин треба да се администрира само како спора интравенска инфузија во времетраење од најмалку еден час или со максимална брзина од 10 mg/min (во зависност од тоа кое е подолго), која е доволно разредена (најмалку 100 ml за 500 mg или 200 ml за 1000 mg (видете дел 4.4).

Пациентите кај кои внесот на течности е ограничен може да примаат раствор од 500 mg/50 ml или 1000 mg/100 ml, иако ризикот од несакани реакции поврзани со инфузијата е зголемен при повисоки концентрации.

За информации за подготовката на растворот видете го делот 6.6.

Континуирана инфузија може да се земе предвид, на пр. кај пациенти со нестабилен клиренс на ванкомицин.

4.3 Контраиндикации

Реакција на пречувствителност на ванкомицин.
Ванкомицин не треба да се администрира интрамускулно, поради ризикот од некроза на местото на администрација.



4.4 Препредување и мерки на претпазливост

Реакции на хиперсензитивност

Можни се сериозни и понекогаш фатални реакции на хиперсензитивност (видете дел 4.3 и 4.8). Во случај на реакција на хиперсензитивност, терапијата со ванкомицин мора веднаш да се прекине и потребно е итно преземање на соодветни мерки.

Кај пациенти кои примаат ванкомицин подолг временски период или истовремено со други лекови кои можат да предизвикаат неутропенија или агранулоцитоза, потребно е редовно следење на нивоата на леукоцити. Кај сите пациенти кои примаат ванкомицин периодично треба да се прават хематолошки испитувања, анализи на урината и хепатални и ренални функционални тестови.

Ванкомицин треба претпазливо да се употребува кај пациенти со алергиска реакција на теикопланин, бидејќи може да се појави вкрстена хиперсензитивност, вклучително и фатален анафилактичен шок.

Спектар на антибактериска активност

Ванкомицин има спектар на антибактериска активност ограничен на грам позитивни организми. Не е соодветен за употреба како поединечен агенс за третман на некои типови на инфекции, освен доколку за патогенот веќе е документирано и познато дека е осетлив или доколку постои висок степен на суспектност дека конкретните патогени би можеле најдобро да се третираат со ванкомицин.

За рационална употреба на ванкомицин, предвид треба да се земе бактерискиот спектар на активност, безбедносниот профил и соодветноста на стандардната антибактериска терапија за третман на индивидуалниот пациент.

Ототоксичност

Ототоксичноста, која може да биде транзиторна или перманентна (видете дел 4.8) е пријавена кај пациенти со претходна глувост, кои примиле прекумерни интравенски дози или истовремено биле на терапија со друга ототоксична активна супстанција, како што се на пример аминокликозидите. Ванкомицин треба да се избегнува кај пациенти со претходно намален слух. На глувоста може да и претходи тинитус. Искуството со другите антибиотици укажува на тоа дека глувоста може да биде прогресивна и покрај прекинот на терапијата. За да се намали ризикот од ототоксичност, периодично треба да се проверуваат концентрациите во крвта, а се препорачува и периодично испитување на аудиторната функција.

Постарите пациенти се особено осетливи на оштетување на слухот. Кај постарите пациенти, потребно е следење на вестибуларната и аудиторната функција за време на и по



завршувањето на терапијата. Треба да се избегнува истовремена или последователна употреба на други ототоксични супстанции.

Реакции поврзани со инфузијата

Брза болус администрација (пр. во тек на неколку минути) може да биде асоцирана со прекумерна хипотензија, вклучувајќи и шок, и ретко срцев удар, одговор сличен на хистамин и макулопапуларен или еритематозен исип („синдром на црвен човек“ или „синдром на црвен врат“). Ванкомицин треба да се применува споро, како разреден раствор (2,5 до 5,0 mg/L), со брзина не поголема од 10 mg/min и во времетраење не помалку од 60 минути, со цел да се избегнат реакциите поврзани со брза администрација на болус.

Прекин на инфузијата обично резултира со брз престанок на овие реакции.

Фреквенцијата на реакции поврзани со инфузијата (хипотензија, црвенило на лицето, еритем, уртикарија и пруритус) се зголемува при истовремена примена на анестетици (видете дел 4.5). Ова може да се намали со администрација на ванкомицин со инфузија во времетраење од повеќе од 60 минути, пред индукција на анестезија.

Сериозни кутани несакани реакции (SCARs)

Сериозни кутани несакани реакции, вклучувајќи Stevens-Johnson-ов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS) и акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP), кои можат да бидат животозагрозувачки, се пријавени за време на употребата на ванкомицин (видете дел 4.8). Повеќето од овие реакции се појавиле по неколку дена до 8 недели по започнувањето на терапијата со ванкомицин.

За време на пропишувањето, пациентите треба да бидат посветувани за можните знаци и симптоми и треба внимателно да се следат за кожни реакции. Доколку се појават знаци и симптоми кои укажуваат на овие реакции, веднаш треба да се прекине со употребата на ванкомицин и да се започне со алтернативна терапија. Доколку пациентот развил SCAR за време на терапијата со ванкомицин, повеќе никогаш не треба да започне повторно терапија со ванкомицин.

Реакции поврзани со местото на администрација

Кај повеќето пациенти кои примаат ванкомицин интравенски можат да се појават болка и тромбофлебитит, кои понекогаш се сериозни. Фреквенцијата и тежината на тромбофлебитисот можат да бидат минимизирани со спора администрација на лекот како разреден раствор (видете дел 4.2) и со редовно менување на местото на администрација.

Ефикасноста и безбедноста на администрацијата на ванкомицин преку интратекален, интралумбарен и интравентрикуларен пат на администрација не е утврдена.

Нефротоксичност



Ванкомицин треба претпазливо да се употребува кај пациенти со ренална инсуфициенција, вклучително анурија, бидејќи при пролонгирани високи концентрации во крвта е зголемена можноста за развивање на токсични ефекти. Ризикот од токсичност е зголемен при високи концентрации во крвта или пролонгирана терапија.

При употреба на високи дози и долготрајна терапија се препорачува редовно следење на концентрациите на ванкомицин во крвта, особено кај пациенти со ренална дисфункција или намален слух, како и при истовремена употреба на нефротоксични или ототоксични супстанции, соодветно (видете дел 4.2 и 4.5).

Нарушувања на очите

Ванкомицин не е одобрен за интракамерална или интравитреална употреба, вклучувајќи профилакса на ендофталмитис. Хеморагичен оклузивен ретинален васкулитис (HORV), вклучувајќи реманентен губиток на видот, е забележан кај индивидуални случаи по интракамерална или интравитреална употреба на ванкомицин за време на или по операција на катаракта.

Употреба кај педијатриска популација

Сегашните препораки за дозирање кај педијатриска популација, особено кај деца на возраст под 12 години, може да доведат до субтерапевтски концентрации на ванкомицин кај значителен број на деца. Меѓутоа, сè уште не е утврдена безбедноста од употреба на повисоки дози и генерално не се препорачуваат дози повисоки од 60 mg/kg/ден.

Ванкомицин треба да се употребува со особено внимание кај предвремено родени новороденчиња и мали доенчиња, поради незрелоста на бубрезите и можното зголемување на серумските концентрации на ванкомицин. Поради тоа, концентрациите на ванкомицин во крвта треба внимателно да се мониторираат кај овие деца. Истовремената администрација на ванкомицин со анестетички лекови била пропратена со еритем и црвенило на лицето слично на она предизвикано од хистамин. Слично на тоа, истовремената употреба со нефротоксични лекови како што се аминокликозидните антибиотици, НСАИЛ (пр. ибупрофен за затворање на дуктус артериозус) или амфотерицин Б е асоцирана со зголемен ризик од нефротоксичност (видете дел 4.5), поради што е потребен почест мониторинг на серумските концентрации на ванкомицин и бубрежната функција.

Употреба кај постари пациенти

Доколку дозата не е прилагодена, природното намалување на гломерулалната филтрација со зголемување на возраста, може да доведе до зголемени серумски концентрации на ванкомицин (видете дел 4.2).

Интеракции со анестетички лекови



Анестетички индуцираната миокардијална депресија може да биде засилена од страна на ванкомицин. За време на анестезија, дозите треба да бидат добро разредени и администрирани споро со истовремено следење на кардијалната функција. Треба да се избегнува промена на положбата за време на инфузијата за да се овозможи постурална адаптација (видете дел 4.5).

Псевдомембранозен ентероколитис

Во случај на тешка перзистентна дијареа, предвид треба да се земе можноста за појава на животозагрозувачки псевдомембранозен ентероколитис (видете дел 4.8). Не смеат да се даваат антидијароици.

Суперинфекции

Долготрајна употреба на ванкомицин може да резултира со прекумерен раст на неосетливи микроорганизми. Неопходно е внимателно набљудување на пациентот. Треба да се превземат соодветни мерки, ако се појави суперинфекција за време на терапијата.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

При конкомитантна или последователна апликација на потенцијално ототоксични или нефротоксични медицински производи како на пр. амфотерицин В, аминокликозиди, бацитрацин, полимиксин В, колистин, виомицин, цисплатин, диуретици на Хенлеовата петелка, пиперацилин/тазобактам и НСАИЛ може да се зголеми токсичноста на ванкомицин и ако има потреба да се дадат, треба да бидат употребени со претпазливост и соодветно следење (видете дел 4.4).

Истовремена администрацијата на ванкомицин и анестетици е асоцирана со појава на еритем, црвенило како она предизвикано од хистамин и анафилактоидна реакција (видете дел 4.4).

Пријавени биле случаи каде несакани реакции поврзани со инфузијата се зголемени при истовремена администрација на анестетици.

Несаканите настани поврзани со инфузијата, може да бидат минимизирани преку апликација на ванкомицин како 60 минутна инфузија пред воведување во анестезија. Кога се администрира за време на анестезија, дозите мора да бидат разредени до 5 mg/ml или помалку и да се администрираат споро со внимателно следење на кардијалната функција. Треба да се избегнува промена на положбата за време на инфузијата за да се овозможи постурална адаптација

4.6 Фертилност, бременост и доене

Бременост

Изведени се студии за тератогеност со 5 пати повисоки дози од хуманите кај стаорци и 3 пати повисоки дози од хуманите кај зајаци, и не беше докажана штетноста на ванкомицин врз фетусот. Во контролирани клинички студии, евалуирани се потенцијалните



ототоксични и нефротоксични ефекти на ванкомицин хидрохлорид кај новороденчиња, кога лекот беше администриран кај бремени жени за сериозни стафилококни инфекции, комплицирани со интравенска употреба на лекот. Ванкомицин хидрохлорид е пронајден во крвта од папочната врвца. Не е забележан сензоневрален губиток на слухот или нефротоксичност кои се припишуват на употребата на ванкомицин. Едно новороденче, чија мајка примила ванкомицин во третиот триместар од бременоста, доживеало губиток на слухот, кој не се поврзува со ванкомицин. Бидејќи ванкомицин бил администриран само во вториот и третиот триместар, не е познато дали предизвикува фетални оштетувања. Ванкомицин треба да се дава за време на бременост, само ако јасно е потребно и нивоата во крвта треба внимателно да бидат мониторираани со цел да се минимизира ризикот од фетална токсичност. Сепак, пријавени се случаи, да кај бремени пациентки е потребно сигнификантно зголемување на дозите на ванкомивин со цел да се достигне терапевтско ниво на серумските концентрации.

Доене

Ванкомицин хидрохлорид се излучува во хуманото млеко и треба да се внимава кога ванкомивин се администрира кај доилки. Малку е веројатно дека на доенчето може да го апсорбира значителен износ на ванкомицин од своите гастро-интестиналниот тракт.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Ванкомицин не влијае врз способноста за возење и управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Збирен преглед на безбедносниот профил

Најчестите несакани реакции се флебитис, псевдо-алергиски реакции и црвенило на горниот дел од телото („синдром на црвен врат“) поврзани со пребрза интравенска инфузија на ванкомицин.

Сериозни кутани несакани реакции, вклучувајќи Stevens-Johnson-ов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS) и акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP), се пријавени за време на употребата на ванкомицин (видете дел 4.4).

Табеларен приказ на несаканите реакции

Во секоја фреквенциска група, несаканите реакции се подредени според намалувањето на сериозноста.

Според MeDRA конвенцијата и систем-оран класификацијата, несаканите реакции се поделени во следните групи: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести



($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); многу ретки ($< 1/10,000$); непозната честота (не може да се одреди од достапните податоци).

Систем-орган класификација	Несакана реакција
Фреквенција	
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
Ретки	Реверзибилна неутропенија, агранулоцитоза, еозинофилија, тромбоцитопенија, панцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем	
Ретки	Хиперсензитивни реакции, анафилактични реакции
Нарушувања на увото и лабиринтот	
Помалку чести	Транзиторен или перманентен губиток на слухот
Ретки	Вертиго, тинитус, вртоглавица
Кардијални нарушувања	
Многу ретки	Срцев застој
Васкуларни нарушувања	
Чести	Намалување на крвниот притисок
Ретки	Васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Чести	Диспнеа, стридор
Гастроинтестинални нарушувања	
Ретки	Наузеа
Многу ретки	Псевдомембранозен ентероколитис
Непозната честота	Повраќање, дијареа
Кожни и поткожно-тквивни нарушувања	
Чести	Црвенило во горниот дел на телото („синдром на црвен човек“), егзантема и воспаление на мукозата, пруритус, уртикарија
Многу ретки	Ексфолијативен дерматитис, Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза, линеарни IgA булозни дерматози
Непозната честота	Еозинофилија и системски симптоми (DRESS), AGEP
Ренални и уринарни нарушувања	
Чести	Ренална инсуфициенција која се манифестира со зголемен серумски креатинин и серумска уреа



Ретки	Интерстицијален нефритис, акутна ренална слабост
Непозната честота	Акутна тубуларна некроза
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	
Чести	Флебитис, црвенило на горниот дел на телото и лицето
Ретки	Треска, грозница, болка и мускулен спазам на мускулите на градите и грбот

Опис на одредени несакани реакции:

Реверзибилна неутропенија вообичаено настанува по една недела или повеќе по започнувањето на интравенската терапија или по вкупна доза од повеќе од 25 g.

За време на или набрзо по брза инфузија може да се појават анафилактични/анафилатоиди реакции кои вклучуваат отежнато дишење. Реакциите престануваат по прекин на администрацијата, генерално по 20 минути до 2 часа. Ванкомицин треба да се инфундира споро (видете дел 4.2 и 4.4). При интрамускулна инјекција може да се појави некроза.

Тинитус, кој може да претходи на глувост, треба да се земе како индикација за прекин на терапијата.

Ототоксичност е главно пријавена кај пациенти кои примале високи дози или биле на истовремена терапија со други ототоксични лекови како аминогликозиди, или кај пациенти со претходно постоечка намалена ренална функција или намален слух.

Педијатриска популација

Безбедносниот профил е генерално конзистентен и кај деца и кај возрасни пациенти. Кај деца е пријавена нефротоксичност, вообичаено во корелација со други нефротоксични лекови како аминогликозиди.

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање



Се препорачува дополнителна нега, со одржување на гломеруларната филтрација. Ванкомицин слабо се одстранува од крвта со помош на хемодијализа или перитонеална дијализа. Хемоперфузија со Amberlite смола XAD-4 се пријавени дека се со ограничена корист.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Други антибактериски лекови за системска употреба, гликопептидни антибактериски лекови
АТС код: J01XA01

Механизам на дејство

Ванкомицин е трицикличен гликопептиден антибиотик, кој ја инхибира синтезата на клеточниот ѕид кај сензитивни бактерии преку врзување со висок афинитет за завршетокот D-аланил-D-аланин на прекурзорните единици на клеточниот ѕид. Лекот е бавно бактерициден во однос на микроорганизмите во делба. Дополнително, ванкомицин може да ја смени пропустливоста на бактериската клеточната мембрана и синтезата на РНК.

Фармакокинетски/фармакодинамски однос

Ванкомицин покажува дејство коешто е независно од концентрацијата, каде што AUC е поделена со минималната инхибиторна концентрација (MIC) на таргетниот организам, како примарен предиктивен параметар за ефикасноста. Врз основа на податоците добиени од in vitro анализи, проучувања врз животни, како и од ограничените податоци од проучувања врз луѓе, утврден е однос на AUC/MIC од 400, како PK/PD цел за постигнување на клиничка ефективност со ванкомицин.

За постигнување на таа цел кога вредностите на MIC се ≥ 1 mg/l, потребно е дозирање на ниво на горните граници, како и високи концентрации на серум (15-20 mg/l) (видете дел 4.2).

Механизам на резистентност

Стектата резистентност кон гликопептиди најчесто настанува кај enterococci и се заснова на стекнување на разни „van“-генски комплекси, со што се модифицира таргетот D-аланил-D-аланин кон D-аланил-D-лактат или D-аланил-D-серин кои слабо се врзуваат за ванкомицин. Во некои земји, зголемен број на случаи е регистриран токму кај enterococci; мулти-резистентните соеви на Enterococcus faecium се особено алармантни.

„Van“- гени ретко се среќаваат кај Staphylococcus aureus, каде што промените во структуриран на клеточниот ѕид резултираат во „динамична“ подложност која најчесто е хетерогена. Исто така, регистрирани се соеви на staphylococcus кои се резистентни на



метицилин (MRSA) со намалена подложност на ванкомицин. Намалената подложност или резистентност на staphylococcus кон ванкомицин не е добро испитана. Потребни се неколку генетски елементи и мноштво на мутации.

Не постои вкрстена резистентност помеѓу ванкомицин и други класи на антибиотици. Вкрстена резистентност со други гликопептидни антибиотици, како на пример, теикопланин, настанува. Секундарна појава на резистентност за време на терапија е ретка појава.

Синергизам

Комбинацијата на ванкомицин со аминокликозиден антибиотик има синергистичко дејство кон голем број на соеви на Staphylococcus aureus, не-ентерококни стрептококи од група D, ентерококи и стрептококи од групата Viridans. Комбинацијата на ванкомицин со цефалоспорин има синергистично дејство кон неколку соеви на Staphylococcus epidermidis кои се резистентни на оксацилин, а комбинацијата на ванкомицин со рифампицин има синергистичко дејство кон Staphylococcus epidermidis и делумно синергистичко дејство кон некои соеви на Staphylococcus aureus. Со оглед дека ванкомицин во комбинација со цефалоспорин, исто така, има антагонистичко дејство кон некои соеви на Staphylococcus epidermidis, а во комбинација со рифампицин – кон некои соеви на Staphylococcus aureus, корисно е да се направи претходно испитување на синергистичкото дејство.

За да се изолираат и идентификуваат организмите причинители и за да се одреди нивната подложност на ванкомицин, треба да се обезбедат примероци за да се засадат бактериски култури.

Точки на промена на испитувањето на подложност

Ванкомицин е активен кон грам-позитивните бактерии како на пример staphylococci, streptococci, enterococci, pneumococci и clostridia. Грам-негативните бактерии се резистентни.

Преваленцата на стекнатата резистентност може да варира географски, така што е потребно во одреден временски период да се соберат локални информации за резистентноста на одбраните соеви, особено доколку се третираат сериозни инфекции. По потреба да се побара и стручно мислење доколку локалната преваленца е таква што ефективноста на лекот кон најмалку неколку видови на инфекции е доведена во прашање. Овие информации обезбедуваат само приближна насока за сознанието дали микроорганизмите се подложни на ванкомицин.

Точките на промена на минималната инхибиторна концентрација (MIC), кои што се утврдени од страна на Европската комисија за тестирање на антимикробиолошката подложност (EUCAST) се следните



	Осетливи	Резистентни
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Coagulase-negative staphylococci ¹	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L
Streptococcus групи А, В, С и G	≤ 2 mg/L	> 2mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Gram positive анаероби	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L

¹*S. aureus* со ванкомицин МИС вредности од 2 mg/L се на границата на природната распределба и можно е да има влошена клиничка реакција.

Осетливост:

Најчесто осетливи видови:

Грам позитивни аероби:

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
coagulase-negative Staphylococci
Streptococcus spp.
Streptococcus pneumoniae
Enterococcus spp.
Staphylococcus spp.

Анаероби:

Clostridium spp. освен *Clostridium innocuum*
Eubacterium spp.
Peptostreptococcus spp.

Видови за кои стекната резистентност може да биде проблем:

Грам позитивни аероби:

Enterococcus faecium

Вродено резистентни:

Сите грам-негативни бактерии

Грам позитивни аероби:

Erysipelothrix rhusiopathiae,
Heterofermentative Lactobacillus,
Leuconostoc spp
Pediococcus spp.

Анаероби:

Clostridium innocuum

Појавата на резистентност кон ванкомицин се разликува од една болница до друга, за релевантни локални информации потребно е да се контактира локална микробиолошка лабораторија.



5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Ванкомицин се дава интравенски во терапија на системски инфекции.

Кај субјекти со нормална ренална функција, повеќекратно интравенско дозирање од 1 g ванкомицин (15 mg/kg) даден во инфузија во времетраење над 60 минути доведува до средна концентрација во плазмата од приближно 50-60 mg/l веднаш по завршувањето на инфузијата, средна концентрација во плазмата од приближно 20-25 mg/l, 2 часа по инфузијата и 5-10 mg/l 11 часа по инфузијата. Плазматските концентрации за време на повеќекратни дози се слични на оние по единечна доза.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција е околу 60 L/1,73 m² телесна површина. При серумски концентрации од 10 mg/L до 100 mg/L ванкомицин, врзувањето на лекот за плазматските протеини е околу 30-55% мерено со ултра-филтрација.

Ванкомицин дифундира низ плацентата и се дистрибуира во крвта од папочната врвца. При невоспалени менинги, ванкомицин ја минува крвно-мозочната бариера во многу мал обем.

Биотрансформација

Метаболизмот на лекот е многу мал. По парентерална администрација, скоро целосно се излачува како микробиолошки активна супстанција (околу 75-90% за време од 24 часа) со гломеруларна филтрација преку бубрезите.

Елиминација

Средниот полу-живот на елиминација на ванкомицин од плазмата е 4 - 6 часа кај пациенти со нормална ренална функција и 2,2 - 3 часа кај деца. Околу 80% од администрираната доза на ванкомицин е екстрахирана во урната со гломеруларна филтрација, во првите 24 часа. Средниот плазма клиренс изнесува околу 0.058 L/kg/h, а средниот ренален клиренс изнесува околу 0.048 L/kg/h. Ренална дисфункција ја забавува екскреција на ванкомицин. Кај пациенти без бубрежна функција, просечниот полуживот на елиминација е 7,5 дена. Во овие случаи се препорачува следење на плазматските концентрации на лекот поради ототоксичноста на ванкомицин.

Билијарната екскреција е незначителна (помалку од 5% од дозата).

Иако ванкомицин не се елиминира ефикасно со хемодијализа и перитонеална дијализа, пријавени се случаи на зголемен клиренс на ванкомицин при хемоперфузија и хемофилтрација.

Линеарност/нелинеарност



Концентрациите на ванкомицин генерално се зголемуваат пропорционално со зголемување на дозата. По повеќекратно дозирање, плазматските концентрации се слични на плазматските концентрации по единечна доза.

Карактеристики на специфични групи

Пациенти со ренално нарушување

Ванкомицин примарно се елиминира со гломеруларна филтрација. Кај пациенти со нарушена ренална функција, терминалниот полупериод на елиминација на ванкомицин е пролонгиран и вкупниот клиренс е намален. Следствено на ова, оптималната доза треба да биде пресметана според препораките за дозирање дадени во делот 4.2.

Пациенти со хепатално нарушување

Фармакокинетиката на ванкомицин не е променета кај пациенти со хепатално нарушување.

Бремени жени

За постигнување на терапевтски серумски концентрации кај бремени жени може да бидат потребни значително повисоки дози (видете дел 4.6).

Пациенти со зголемена телесна тежина

Кај пациентите со зголемена телесна тежина, дистрибуцијата на ванкомицин може да биде променета поради зголемениот волумен на дистрибуција, ренален клиренс и можните промени во врзувањето за плазматските протеини. Во оваа субпопулација, серумските концентрации на ванкомицин биле повисоки од очекуваните кај здрави машки субјекти (видете дел 4.2).

Педијатриска популација

Фармакокинетиката на ванкомицин подложи на широка интериндивидуална варијабилност кај предвремено и навремено родените новороденчиња. Кај новороденчиња, по интравенска администрација, волуменот на дистрибуција на ванкомицин изнесува 0,38-0,97 L/kg, слично како и кај возрасните, со клиренс помеѓу 0,63 и 1,4 mL/kg/min. Полупериодот на елиминација варира помеѓу 3.5 и 10 h и е подолг отколку кај возрасни, рефлектирајќи ги пониските вредности за клиренс кај новороденчиња.

Кај доенчиња и постари деца, волуменот на дистрибуција варира помеѓу 0.26-1.05 L/kg, а клиренсот помеѓу 0.33-1.87 mL/kg/min.

5.3 Предклинички податоци за безбедност



Иако биле изведени анимални студии со долготрајна примена со цел да се евалуира карцинодениот потенцијал, не се покажал мутаген потенцијал на ванкомицин при стандардни лабораториски тестови. Не се изведени дефинитивни студии на плодноста.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Листа на ексципиенси

Не содржи

6.2 Инкомпатибилност

Лекот Ванкомицин има ниска рН вредност и може да предизвика хемиска и физичка нестабилност кога е помешан со други соединенија. Треба да се избегнува мешање со алкални раствори.

Докажана е физична некомпатибилност на мешавини на раствори на ванкомицин со бета-лактамски антибиотици. Веројатноста за појава за преципитација се зголемува со повисоки концентрации на ванкомицин. Препорачливо е интравенските линии да бидат соодветно и добро испрани помеѓу администрацијата на овие антибиотици. Исто така е препорачливо да биде дилуиран растворот на ванкомицин до 5mg/ml или помалку.

Пријавени се случаи на преципитација на ванкомицин по интравитреална инјекција на ванкомицин со цефтиазидим за ендодфталмитис, користејќи различни видови на шприцеви и игли, иако не е одобрена интравитрална апликација. Преципитатите се раствориле постепено, со целосно прочистување на стаклената празнина преку два месеци и со подобрување на визуелната активност.

6.3 Рок на употреба

3 години.

По реконституција и дилуирање:

Физичката и хемиската стабилност на реконституираниот раствор на ванкомицин е потврдена до 24 часа на температура до 30 °C.

Од микробиолошка гледна точка растворот треба веднаш да се употреби. Доколку не се употреби веднаш, времетраењето и условите на чување до употреба се на одговорност на корисникот и не треба да биде подолго од 24 часа на температура од 2-8 °C, освен ако растворањето е изведено во контролирани и валидни асептични услови.

6.4 Посебни предупредувања за складирање

Да се чува на температура до 25°C. Да се чува во оригиналното пакување

За условите на чување на производот по реконституција и разредување, видете дел 6.3.

6.5 Пакување



10 ml стаклена вијала (стакло тип I) затворена со хлоробутилски гумен поклопец (тип I) и запечатена со сиво flip-off алуминиумско капаче со сив полипропиленски врв, која содржи ванкомицин хидрохлорид 525,000 ИЕ, еквивалентно на 500 mg ванкомицин. Една вијала е спакувана во картонска кутија.

20 ml стаклена вијала (стакло тип I) затворена со хлоробутилски гумен поклопец (тип I) и запечатена со сиво flip-off алуминиумско капаче со зелен полипропиленски врв, која содржи ванкомицин хидрохлорид 1,050,000 ИЕ, еквивалентно на 1000 mg ванкомицин. Една вијала е спакувана во картонска кутија.

6.6 Мерки на претпазливост при ракување со отпадот

За еднократна употреба. Исфрлете ја неискористената содржина.

Прашокот мора да се реконституира и добиениот концентрат понатаму да се разреди пред употреба.

Подготовка на реконституиран раствор: Во времето на употреба, додадете 10 ml вода за инјекции PhEur во вијалата од 500 mg или 20 ml вода за инјекции PhEur во вијалата од 1000 mg. Кога ќе се растворот вијалите на овој начин се добива раствор од 50 mg / ml.

За условите на чување на реконституираниот раствор видете го делот „Рок на употреба“.

ПОТРЕБНО Е ПОНАТАМОШНО РАЗРЕДУВАЊЕ

Прочитајте ги следниве инструкции:

Повремена инфузија е префериран метод на администрација. Реконституираните раствори кои содржат 500 mg ванкомицин треба да бидат разредени со најмалку 100 ml дилуент. Реконституираните раствори кои содржат 1000 mg ванкомицин треба да бидат разредени со најмалку 200 ml дилуент. Соодветни дилуенти се Физиолошки раствор на Натриум хлорид интравенска инфузија или 5% Декстроza интравенска инфузија. Посакуваната доза треба да биде дадена преку интравенска инфузија во времетраење од најмалку 60 минути. Ако се администрира во пократок временски период или во повисока концентрација, постои можност за поттикнување значителна хипотензија, покрај тромбофлебитис. Брза администрација исто така може да предизвика црвенило и минлив исип по вратот и рамењата.

2. Континуирана инфузија (треба да се даде само кога не е возможна повремени инфузија). Ванкомицин 500 mg: Две до четири вијали (1000-2000 mg) може да се додадат во доволно голем волумен на Натриум хлорид интравенска инфузија или 5% Декстроza интравенска инфузија, за да се овозможи посакуваната дневна доза да биде администрирана полека интравенски капка по капка во период преку 24 часа. Ванкомицин 1000 mg: Една до две вијали (1000-2000 mg) може да се додадат во доволно голем волумен на Натриум хлорид интравенска инфузија или 5%



Декстроза интавенска инфузија, за да се овозможи посакуваната дневна доза да биде администрирана полека интравенски капка по капка во период преку 24 часа.

Не се препорачуваат концентрации поголеми од 5 mg/ml. Кај одредени пациенти кои имаат рестриктивен внес на течности може да се употребат концентрации до 10 mg/ml.

Секоја доза треба да биде администрирана со брзина не поголема од 10 ml/min.

За условите на чување на дилуираниот раствор видете го делот „Рок на употреба“. Пред администрација, реконституираните и дилуираните раствори треба да бидат визуелно прегледани за присуство на партикули и промена на бојата. Треба да се употребуваат само бистри и безбојни раствори, без присуство на честички.

Неупотребениот лек или отпаден материјал треба да се отстрани согласно локалните важечки прописи.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Носител на одобрението за промет во Република Македонија :

Зентива Пхарма Македонија доел Скопје
Ул. Јордан Мијалков бр,48-1/1-2
1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Ванкомицин 500mg:

Ванкомицин 1000mg:

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО

12.09.2011; 07.10.2016

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август, 2021



